

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 mai 2001 (15.05.01)	Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 99236 CG
Demande internationale no PCT/FR00/01048	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juillet 1999 (23.07.99)
Date du dépôt international (jour/mois/année) 20 avril 2000 (20.04.00)	
Déposant MEHUL, Bruno etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

14 février 2001 (14.02.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Kiwa Mpay

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire  
GALUP, Cédric  
L'Oréal/D.P.I.  
6, rue Bertrand Sincholle  
F-92585 Clichy Cedex  
FRANCE

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA  
COMMUNICATION DE LA DEMANDE  
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 01 février 2001 (01.02.01)		AVIS IMPORTANT	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 99236 CG			
Demande internationale no PCT/FR00/01048	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20 avril 2000 (20.04.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juillet 1999 (23.07.99)	
Déposant L'OREAL etc			

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:  
**AU,KP,KR,US**

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:  
**AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW**  
La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le  
01 février 2001 (01.02.01) sous le numéro WO 01/07604

**RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)**

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

**RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))**

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colmbettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé J. Zahra
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

21 MAI 2001

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

INFORMATIONS RELATIVES AUX  
OFFICES ELUS QUI ONT RECU  
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Destinataire:

GALUR Cédric  
L'Oréal/D.P.I.  
6, rue Bertrand Sincholle  
F-92585 Clichy Cedex  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 mai 2001 (15.05.01)		INFORMATION IMPORTANTE	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 99236 CG			
Demande internationale no PCT/FR00/01048	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20 avril 2000 (20.04.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 23 juillet 1999 (23.07.99)	
Déposant L'OREAL etc			

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD,  
SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse  no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé:  Kiwa Mpay <i>KMP</i>  no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

GALUP, Cedric  
L'OREAL  
DPI  
6, rue Bertrand Sincholle  
F-92585 Clichy Cedex  
FRANCE

29 OCT 2001

## PCT

### NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année) 26.10.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
OA 99236 C 7

#### NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.  
PCT/FR00/01048

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
20/04/2000

Date de priorité (jour/mois/année)  
23/07/1999

Déposant  
MEHUL, BRUNO et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

#### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen  
préliminaire international

 Office européen des brevets  
D-80298 Munich  
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Büchler, S

Tél. +49 89 2399-8090




# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 99236 CG		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01048		Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/04/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 23/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/12			
Déposant MEHUL, BRUNO et al.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 5 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input checked="" type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input checked="" type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/02/2001		Date d'achèvement du présent rapport 26.10.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé  Buchet, A  N° de téléphone +49 89 2399 7401	



# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-22                      version initiale

### Revendications, N°:

1-32                      reçue(s) avec télécopie du      04/10/2001

### Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-4, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**II. Priorité**

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
  - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :  
**voir feuille séparée**

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :
- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
  - ☒ les revendications n°s 16-19 partiellement, 20 entièrement.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 16-19 partiellement, 20 entièrement en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :  
**voir feuille séparée**



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-5, 22-29
	Non : Revendications 6-21, 30-32
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-32
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-15, 21-32
	Non : Revendications

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: Database EMBL

D2: Clinical Research

vol. 30, n° 1, 1982, p A159

**Concernant le point I****Base du rapport**

Ce rapport est également établie sur la base des pages 1 à 4 de la liste de séquences (SEQ ID NOS: 1-7).

**Concernant le point II****Priorité**

La priorité revendiquée est considérée comme valide.

**Concernant le point III****Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

- Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 16 à 19 partiellement et 20 entièrement sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1) Nouveauté:**

- D1 rapporte la séquence d'un clone d'ADNc d'origine humaine. Il est noté que le produit de la traduction de cette séquence présente une similarité avec la séquence en acides aminés de la calmoduline (Accession number P24044).
- Une comparaison de la séquence de D1 avec la séquence SEQ ID NO: 2 de l'invention révèle une identité de 99.4% sur un recouvrement de 505 pb. En particulier, cette séquence code pour le fragment 1-131 de la SEQ NO: 1 de l'invention avec une divergence à la position 58 remplaçant une sérine par une glycine (probablement une erreur de séquençage).
- La séquence de D1 code d'une manière inhérente et déductible un polypeptide tel que défini à la revendication 6, ce qui a permis de révéler son homologie avec la calmoduline. De ce fait, D1 anticipe l'objet de la revendication 21.
- La description de la présente demande (p 21, l 16-18) ainsi que D1 révèle que l'objet de l'invention présente de la similarité de séquence avec la calmoduline (52% identité sur un recouvrement de 146 acides aminés entre SEQ ID NO: 1 et la séquence correspondant à l'Accession number P24044). De ce fait, les travaux publiés relatifs à la calmoduline -par exemple D2 qui décrit l'activation de transglutaminases par la calmoduline humaine purifiée à partir de l'épiderme- anticipent l'objet des revendications 6-21 et 30-32 dans la mesure où elles se réfèrent à des polypeptides ou des polynucléotides correspondant "en partie" (voir revendications 6 et 21) aux séquences de l'invention SEQ ID NOS: 1 et 2.
- Pour les raisons mentionnées ci-dessus, les revendications 6-21 et 30-32 ne remplissent pas les conditions énoncées à l'Article 33.2 PCT.

**2) Activité inventive:**

- Les revendications 1-5 et 22-29 se référant spécifiquement aux séquences de

l'invention (SEQ ID NOS: 1 et 2) sont nouvelles. Cependant, elles ne sont pas considérées comme impliquant une activité inventive:

- La séquence de D1 étant disponible et sa similarité avec la calmoduline ayant été signalée, l'homme du métier intéressé par l'isolement de protéines capables de fixer le calcium aurait utilisé la séquence nucléotidique quasi-complète décrite dans D1 pour identifier le gène complet et la protéine correspondants avec des chances raisonnables de succès. De ce fait, les revendications se rapportant directement aux SEQ ID NOS: 1 et 2 de l'invention sont considérées comme dépourvues d'activité inventive.

- Il est cependant considéré que D1 ne suggérerait pas que l'expression de cette protéine était dominante dans la peau. De ce fait, des utilisations de la protéine CLSP liées à sa distribution tissulaire particulière pourraient servir de base pour la reconnaissance d'une activité inventive.

- A ce stade, les revendications 1 à 32 ne satisfont pas aux exigences énoncées à l'Article 33.3 PCT.

### 3) Application industrielle:

- La présente Administration considère que l'objet des revendications 16 à 19 partiellement et 20 entièrement est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

### Concernant le point VII

#### **Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le documents D1 et D2 et ne cite pas ces documents.

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

- 1) Dans la revendication 6, l'expression "dont la séquence est en partie constituée par" est interprétée comme une séquence contenant un fragment de la SEQ ID NO: 1, associé à toute autre séquence. Cette formulation vague et peu claire confère une étendue très large à la revendication concernée (Article 6 PCT; voir aussi les objections de nouveauté au Point V-1).
- 2) Dans un but de clarté, le terme "partie" utilisé dans les revendications 26 à 28 devrait être remplacé par "fragment".
- 3) Il est à noter qu'une caractéristique introduite par l'expression "particulièrement" (revendications 7 et 8) n'est pas prise en considération pour la définition de l'étendue de l'invention.
- 4) La revendication 9 fait référence à un mélange de polypeptides issu de la protéolyse des polypeptides revendiqués, en particulier à la revendication 6. Les polypeptides visés à cette revendication n'ayant pas une séquence clairement définie. La séquence de tels polypeptides n'étant pas clairement définie (voir Point VIII-1) et la nature des peptides générés par la protéolyse (par exemple 1 aa!) dépendant des conditions de la protéolyse (type de protéase, séquence du polypeptide, temps d'incubation...), la portée de la revendication 9 est totalement indéfinie et la nouveauté de son contenu est fortement en doute.
- 5) La revendication 28 définit la protéine revendiquée par le système d'expression (procédé) permettant de l'obtenir. Ceci n'est pas suffisamment clair et cette protéine devrait être définie par ses caractéristiques techniques essentielles.
- 6) Il est à noter qu'une expression telle que "composition destinée à" (revendications 13 et 15) ou "composition pour" (revendication 14) ne font qu'indiquer des usages préférentiels de telle composition, qui ne sont pas pris en compte pour juger de la nouveauté de telles compositions qui est évaluée uniquement au vu des ingrédients qui la constitue.

## REVENDICATIONS

1. Polypeptide naturel ou synthétique purifié, caractérisé par le fait qu'il répond à la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 1 :

Met	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Glu	10
Ala	Gln	Tyr	Lys	Lys	Ala	Phe	Ser	Ala	Val	20
Asp	Thr	Asp	Gly	Asn	Gly	Thr	Ile	Asn	Ala	30
Gln	Glu	Leu	Gly	Ala	Ala	Leu	Lys	Ala	Thr	40
Gly	Lys	Asn	Leu	Ser	Glu	Ala	Gln	Leu	Arg	50
Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Val	Asp	Ser	Asp	Gly	60
Asp	Gly	Glu	Ile	Ser	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	70
Thr	Ala	Ala	Arg	Lys	Ala	Arg	Ala	Gly	Leu	80
Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Ala	Phe	Arg	Ala	Phe	90
Asp	Gln	Asp	Gly	Asp	Gly	His	Ile	Thr	Val	100
Asp	Glu	Leu	Arg	Arg	Ala	Met	Ala	Gly	Leu	110
Gly	Gln	Pro	Leu	Pro	Gln	Glu	Glu	Leu	Asp	120
Ala	Met	Ile	Arg	Glu	Ala	Asp	Val	Asp	Gln	130
Asp	Gly	Arg	Val	Asn	Tyr	Glu	Glu	Phe	Ala	140
Arg	Met	Leu	Ala	Gln	Glu					146

2. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de mammifères.

3. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau de mammifères.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau humaine.

5. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir d'épiderme humain.

6. Polypeptide naturel ou synthétique dont la séquence est en partie constituée par la séquence du polypeptide tel que décrit dans la revendication 1.

7. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un point isoélectrique théorique compris entre 1 et 6,

particulièrement entre 3 et 5.

8. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un poids moléculaire théorique compris entre 13 et 17 kilodaltons (kD), particulièrement entre 14 et 16 kilodaltons (kD).

9. Mélange de polypeptides issus de la protéolyse du polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 8.

10. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il présente dans sa séquence primaire au moins un site de fixation du calcium.

11. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il fixe le calcium.

12. Composition caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Composition destinée à réguler les dysfonctionnements de la prolifération ou de la différenciation épidermique, normales ou pathologiques, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu cosmétiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

14. Composition pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique.

16. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies.

17. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler les transglutaminases.

18. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la transglutaminase 3.

19. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la formation de la couche cornée de l'épiderme.

20. Procédé de traitement cosmétique pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau du sujet à traiter une composition cosmétique telle que décrite dans les revendications 12 à 15.

21. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé codant pour le polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 11.

22. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2 suivante :

AATCCCGGA	TCCCTGCGGC	TGCCTGCACT	CTGGACCACG	40
AGCTCTGAGA	GCAGCAGGTT	GAGGGCCGGT	GGGCAGCAGC	80
TGGGAGGCTC	CGCGAGGTGC	AGGAGACGCA	GGCATGGCCG	120
GTGAGCTGAC	TCCTGAGGAG	GAGGCCAGT	ACAAAAAGGC	160
TTTCTCCGCG	GTTGACACGG	ATGGAAACGG	CACCATCAAT	200
GCCCAGGAGC	TGGGCGCGGC	GCTGAAGGCC	ACGGGCAAGA	240
ACCTCTCGGA	GGCCCAGCTA	AGGAAACTCA	TCTCCGAGGT	280
TGACAGCGAC	GGCGACGGCG	AAATCAGCTT	CCAGGAGTTC	320
CTGACGGCGG	CAAGGAAGGC	CAGGGCCGGC	CTGGAGGACC	360
TGCAGGTCGC	CTTCGCGGCC	TTCGACCAGG	ATGGCGACGG	400
CCACATCACC	GTGGACGAGC	TCAGGCGGGC	CATGGCGGGG	440
CTGGGGCAGC	CGCTGCCGCA	GGAGGAGCTG	GACGCCATGA	480



TCCGCGAGGC	CGACGTGGAC	CAGGACGGGC	GGGTGAACTA	520
CGAGGAGTTC	GCGAGGATGC	TCGCCAGGA	GTGAGGCTCC	560
CCGCCTGTGT	CCCCCTGGCT	GCGCTCTGAG	CCTTCAGGGC	600
CACCGCCCGC	TGCTGCTTTT	GTGCTGGGAC	TCTCCGGGGA	640
AACCTGGTCG	GTGGATGGGA	AACTGCCTCC	CCCTGGGAGG	680
AAGGCTTTGC	GCTCCGGGGC	CTGGATGCGG	CGCCCTCGGG	720
CCGCCTGCGA	GCCCCTCTCT	GCCTTCAGAC	CTTGGGCAGA	760
AGGAGGCCTC	CTTGGGCCTG	GTCCCCCTTT	GCCCTGCAGT	800
GGAATGAGGG	CCCCTTAACC	CCGCATTGAT	CTAAATAAAG	840
GACTGCCGAG	TTCCAAAA			858

23. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique telle décrite dans la revendication 22.

24. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins une séquence nucléotidique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23.

25. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un polypeptide ou un mélange de polypeptides.

26. Vecteur d'expression recombinant contenant tout ou partie de la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2.

27. Protéine recombinante correspondant à tout ou partie de la séquence SEQ ID NO : 1.

28. Protéine recombinante obtenue par expression d'un vecteur d'expression pGex-2T contenant tout ou partie de la séquence codante SEQ ID NO : 2.

29. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un acide ribonucléique.

30. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier toute molécule susceptible de se lier spécifiquement

audit polypeptide purifié ou auxdits fragments de protéolyse purifiés ou audit peptide synthétique.

31. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier des antisérums ou des anticorps monoclonaux spécifiques.

32. Anticorps poly- ou monoclonal caractérisé par le fait qu'il reconnaît spécifiquement le polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 11.

Translation  
10/03/403  
5010

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

67

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference OA 99236 CG	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01048	International filing date (day/month/year) 20 April 2000 (20.04.00)	Priority date (day/month/year) 23 July 1999 (23.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12		
Applicant L'OREAL		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 February 2001 (14.02.01)	Date of completion of this report 26 October 2001 (26.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-22, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-32, filed with the letter of 04 October 2001 (04.10.2001)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
pages 1-4, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01048

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:  
☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.  
☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**SEE SEPARATE SHEET**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01048

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 16-19 parts, 20 entirely

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 16-19 parts, 20 entirely  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**SEE SEPARATE SHEET**

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC 00/01048

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The present report has also been drawn on the basis of  
pages 1 to 4 of the list of sequences (SEQ ID NOS: 1-7).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC

00/01048

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.

**Priority**

The claimed priority is considered to be valid.



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

There is no single PCT criterion for assessing the industrial applicability of Claims 16 to 19, in part, and 20 in its entirety. Patentability may also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not recognise the industrial applicability of the subject matter of claims to the medical use of a known compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC R 00/01048

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-5, 22-29	YES
	Claims	6-21, 30-32	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-32	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15, 21-32	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: Database EMBL

D2: Clinical Research, vol. 30, no. 1, 1982, pA159.

1. Novelty:

D1 relates to the sequence of a human cDNA clone. It should be noted that the translation product of said sequence exhibits a similarity with the amino acid sequence of calmodulin (Accession number P24044).

A comparison of the sequence of D1 with the sequence SEQ ID NO: 2 of the invention shows an identity of 99.4% over 505 overlapping bp. In particular, said sequence codes for the fragment 1-131 of SEQ ID NO: 1 of the invention, with a divergence in position 58 where a serine is replaced with a glycine (probably due to a sequencing error).

The sequence of D1 codes in an inherent and derivable manner a polypeptide as defined in Claim 6, whereby the homology thereof with calmodulin has been shown. Hence, D1 anticipates the subject matter of Claim 21.

The description of the present application (page 21, lines 16-18), as well as D1 discloses that the subject matter of the invention exhibits sequence similarity with calmodulin (52% identity over 146 overlapping amino acids between SEQ ID NO: 1 and the sequence corresponding to Accession number P24044). Hence, the published work relating to calmodulin - e.g. D2, which describes transglutaminase activation by purified human calmodulin from the epidermis - anticipates the subject matter of Claims 6-21 and 30-32 to the extent as they refer to polypeptides or polynucleotides corresponding "in part" (see Claims 6 and 21) to the sequences SEQ ID NOS: 1 and 2 of the invention.

For the above reasons, Claims 6-21 and 30-32 do not meet the requirements of PCT Article 33(2).

2. Inventive step:

Claims 1-5 and 22-29, which refer specifically to the sequences of the invention (SEQ ID NOS: 1 and 2) are novel. However, they are not considered to involve an inventive step:

A person skilled in the art seeking to isolate calcium-binding proteins, having access to the sequence of D1 and aware of the similarity thereof with calmodulin, which has been noted, would have used the nearly complete nucleotide sequence described in D1 to identify the complete gene and the corresponding protein with reasonable chances of success. Hence, the claims that relate directly to SEQ ID NOS: 1 and 2 of the invention are not considered to be inventive.

It is however considered that D1 did not suggest that the

expression of said protein was predominant in the skin. Hence, the uses of the CLSP protein, based on the specific tissue distribution thereof, may form a basis for recognising an inventive step.

At the present stage, Claims 1 to 32 do not meet the requirements of PCT Article 33(3).

3. Industrial applicability:

The present Authority considers that the subject matter of Claims 16 to 19, in part, and 20, in its entirety, falls under the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, there will be no opinion as to whether or not the subject matter of said claim is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not outline the relevant prior art set forth in documents D1 and D2, and does not cite these documents.

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. In Claim 6, the expression "the sequence of which partly consists of" is interpreted as meaning a sequence containing a fragment of SEQ ID NO: 1, combined with any other sequence. This vague and unclear wording confers a very broad scope to the claim concerned (PCT Article 6; see also objections raised regarding novelty, in Box V, point 1).
2. For the sake of clarity, the term "part", used in Claims 26 to 28, should be replaced by "fragment".
3. It should be noted that a feature introduced by the expression "in particular" (Claims 7 and 8), is not taken into account when defining the extent of the invention.
4. Claim 9 refers to a mixture of polypeptides resulting from the proteolysis of the polypeptides claimed, in particular in Claim 6. The polypeptides claimed in said claim do not have a clearly defined sequence. Since the sequence of such polypeptides is not clearly defined (see Box VIII, point 1) and since the nature of the peptides resulting from the proteolysis (e.g. 1 aa!) depends on the proteolysis conditions (type of protease, sequence of the polypeptide, incubation period ...), the scope of Claim 9 is completely undefined and the novelty of the content thereof particularly doubtful.
5. Claim 28 defines the claimed protein in terms of the expression system (method) for obtaining same. This is not sufficiently clear, and said protein should be defined in

**VIII. Certain observations on the international application**

terms of the essential technical features thereof.

6. It should be noted that expressions such as "composition intended for" (Claims 13 and 15) or "composition for" (Claim 14) only indicate the preferred uses of such a composition and are not taken into account when assessing the novelty thereof, which is based solely on the components of said compositions.

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 février 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/07604 A1**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: C12N 15/12, C07K 14/47, 16/18, A61K 38/17, 48/00
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01048
- (22) Date de dépôt international: 20 avril 2000 (20.04.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/09615 23 juillet 1999 (23.07.1999) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): MEHUL, Bruno [FR/FR]; 2, place de la Fontaine, F-92800 Villejuif (FR). BERNARD, Dominique [FR/FR]; 48, rue Paul Baruel, F-75015 Paris (FR). SIMONETTI, Lucie [FR/FR]; 14, rue Breguet, F-75011 Paris (FR).
- (81) États désignés (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ISOLATED PEPTIDE OF THE HORNY LAYER AND USE THEREOF

(54) Titre: POLYPEPTIDE ISOLE DU STRATUM CORNEUM ET SON UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns an isolated polypeptide, of the family of calcium-fixing proteins, a mixture of polypeptides derived from proteolysis of the isolated polypeptide, compositions containing them, the uses of said polypeptide and a cosmetic treatment method for dry skin, hyperkeratosis, parakeratosis, psoriasis, ichthyosis, neoplasia. The invention also concerns a deoxyribonucleic acid sequence coding for said polypeptide and the uses of said deoxyribonucleic sequence.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet un polypeptide isolé, de la famille des protéines fixant le calcium, un mélange de polypeptides issus de la protéolyse du polypeptide isolé, des compositions les contenant, les utilisations dudit polypeptide et un procédé de traitement cosmétique destiné à traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, l'ichtyose, les néoplasies. L'invention a également pour objet une séquence d'acide désoxyribonucléique codant pour ledit polypeptide et les utilisations de ladite séquence d'acide désoxyribonucléique.

WO 01/07604 A1



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 31 OCT 2001

WIPO PCT

157



Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 99236 CG	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01048	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/04/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 23/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/12		
Déposant MEHUL, BRUNO et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☒ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/02/2001	Date d'achèvement du présent rapport 26.10.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Buchet, A N° de téléphone +49 89 2399 7401 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

## I. Bas du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-22                      version initiale

### Revendications, N°:

1-32                      reçue(s) avec télécopie du      04/10/2001

### Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-4, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

## RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

### II. Priorité

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
  - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :  
**voir feuille séparée**

### III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :
- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
  - ☒ les revendications n°s 16-19 partiellement, 20 entièrement.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 16-19 partiellement, 20 entièrement en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :  
**voir feuille séparée**

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01048

- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
  - ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
  - ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.
2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:
- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
  - ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

## V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

### 1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-5, 22-29
	Non : Revendications 6-21, 30-32
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-32
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-15, 21-32
	Non : Revendications

### 2. Citations et explications voir feuille séparée

## VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
voir feuille séparée

## VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: Database EMBL

D2: Clinical Research

vol. 30, n° 1, 1982, p A159

**Concernant le point I****Base du rapport**

Ce rapport est également établie sur la base des pages 1 à 4 de la liste de séquences (SEQ ID NOS: 1-7).

**Concernant le point II****Priorité**

La priorité revendiquée est considérée comme valide.

**Concernant le point III****Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

- Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 16 à 19 partiellement et 20 entièrement sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1) Nouveauté:**

- D1 rapporte la séquence d'un clone d'ADNc d'origine humaine. Il est noté que le produit de la traduction de cette séquence présente une similarité avec la séquence en acides aminés de la calmoduline (Accession number P24044).
- Une comparaison de la séquence de D1 avec la séquence SEQ ID NO: 2 de l'invention révèle une identité de 99.4% sur un recouvrement de 505 pb. En particulier, cette séquence code pour le fragment 1-131 de la SEQ NO: 1 de l'invention avec une divergence à la position 58 remplaçant une sérine par une glycine (probablement une erreur de séquençage).
- La séquence de D1 code d'une manière inhérente et déductible un polypeptide tel que défini à la revendication 6, ce qui a permis de révéler son homologie avec la calmoduline. De ce fait, D1 anticipe l'objet de la revendication 21.
- La description de la présente demande (p 21, l 16-18) ainsi que D1 révèle que l'objet de l'invention présente de la similarité de séquence avec la calmoduline (52% identité sur un recouvrement de 146 acides aminés entre SEQ ID NO: 1 et la séquence correspondant à l'Accession number P24044). De ce fait, les travaux publiés relatifs à la calmoduline -par exemple D2 qui décrit l'activation de transglutaminases par la calmoduline humaine purifiée à partir de l'épiderme- anticipent l'objet des revendications 6-21 et 30-32 dans la mesure où elles se réfèrent à des polypeptides ou des polynucléotides correspondant "en partie" (voir revendications 6 et 21) aux séquences de l'invention SEQ ID NOS: 1 et 2.
- Pour les raisons mentionnées ci-dessus, les revendications 6-21 et 30-32 ne remplissent pas les conditions énoncées à l'Article 33.2 PCT.

**2) Activité inventive:**

- Les revendications 1-5 et 22-29 se référant spécifiquement aux séquences de

l'invention (SEQ ID NOS: 1 et 2) sont nouvelles. Cependant, elles ne sont pas considérées comme impliquant une activité inventive:

- La séquence de D1 étant disponible et sa similarité avec la calmoduline ayant été signalée, l'homme du métier intéressé par l'isolement de protéines capables de fixer le calcium aurait utilisé la séquence nucléotidique quasi-complète décrite dans D1 pour identifier le gène complet et la protéine correspondants avec des chances raisonnables de succès. De ce fait, les revendications se rapportant directement aux SEQ ID NOS: 1 et 2 de l'invention sont considérées comme dépourvues d'activité inventive.

- Il est cependant considéré que D1 ne suggérerait pas que l'expression de cette protéine était dominante dans la peau. De ce fait, des utilisations de la protéine CLSP liées à sa distribution tissulaire particulière pourraient servir de base pour la reconnaissance d'une activité inventive.

- A ce stade, les revendications 1 à 32 ne satisfont pas aux exigences énoncées à l'Article 33.3 PCT.

### 3) Application industrielle:

- La présente Administration considère que l'objet des revendications 16 à 19 partiellement et 20 entièrement est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

### Concernant le point VII

#### **Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le documents D1 et D2 et ne cite pas ces documents:

**Concernant le point VIII**

**Observations relatives à la demande internationale**

- 1) Dans la revendication 6, l'expression "dont la séquence est en partie constituée par" est interprétée comme une séquence contenant un fragment de la SEQ ID NO: 1, associé à toute autre séquence. Cette formulation vague et peu claire confère une étendue très large à la revendication concernée (Article 6 PCT; voir aussi les objections de nouveauté au Point V-1).
- 2) Dans un but de clarté, le terme "partie" utilisé dans les revendications 26 à 28 devrait être remplacé par "fragment".
- 3) Il est à noter qu'une caractéristique introduite par l'expression "particulièrement" (revendications 7 et 8) n'est pas prise en considération pour la définition de l'étendue de l'invention.
- 4) La revendication 9 fait référence à un mélange de polypeptides issu de la protéolyse des polypeptides revendiqués, en particulier à la revendication 6. Les polypeptides visés à cette revendication n'ayant pas une séquence clairement définie. La séquence de tels polypeptides n'étant pas clairement définie (voir Point VIII-1) et la nature des peptides générés par la protéolyse (par exemple 1 aa!) dépendant des conditions de la protéolyse (type de protéase, séquence du polypeptide, temps d'incubation...), la portée de la revendication 9 est totalement indéfinie et la nouveauté de son contenu est fortement en doute.
- 5) La revendication 28 définit la protéine revendiquée par le système d'expression (procédé) permettant de l'obtenir. Ceci n'est pas suffisamment clair et cette protéine devrait être définie par ses caractéristiques techniques essentielles.
- 6) Il est à noter qu'une expression telle que "composition destinée à" (revendications 13 et 15) ou "composition pour" (revendication 14) ne font qu'indiquer des usages préférentiels de telle composition, qui ne sont pas pris en compte pour juger de la nouveauté de telles compositions qui est évaluée uniquement au vu des ingrédients qui la constitue.



## REVENDICATIONS

1. Polypeptide naturel ou synthétique purifié, caractérisé par le fait qu'il répond à la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 1 :

Met	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Glu	10
Ala	Gln	Tyr	Lys	Lys	Ala	Phe	Ser	Ala	Val	20
Asp	Thr	Asp	Gly	Asn	Gly	Thr	Ile	Asn	Ala	30
Gln	Glu	Leu	Gly	Ala	Ala	Leu	Lys	Ala	Thr	40
Gly	Lys	Asn	Leu	Ser	Glu	Ala	Gln	Leu	Arg	50
Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Val	Asp	Ser	Asp	Gly	60
Asp	Gly	Glu	Ile	Ser	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	70
Thr	Ala	Ala	Arg	Lys	Ala	Arg	Ala	Gly	Leu	80
Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Ala	Phe	Arg	Ala	Phe	90
Asp	Gln	Asp	Gly	Asp	Gly	His	Ile	Thr	Val	100
Asp	Glu	Leu	Arg	Arg	Ala	Met	Ala	Gly	Leu	110
Gly	Gln	Pro	Leu	Pro	Gln	Glu	Glu	Leu	Asp	120
Ala	Met	Ile	Arg	Glu	Ala	Asp	Val	Asp	Gln	130
Asp	Gly	Arg	Val	Asn	Tyr	Glu	Glu	Phe	Ala	140
Arg	Met	Leu	Ala	Gln	Glu					146

2. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de mammifères.

3. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau de mammifères.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau humaine.

5. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir d'épiderme humain.

6. Polypeptide naturel ou synthétique dont la séquence est en partie constituée par la séquence du polypeptide tel que décrit dans la revendication 1.

7. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un point isoélectrique théorique compris entre 1 et 6,

particulièrement entre 3 et 5.

8. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un poids moléculaire théorique compris entre 13 et 17 kilodaltons (kD), particulièrement entre 14 et 16 kilodaltons (kD).
9. Mélange de polypeptides issus de la protéolyse du polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 8.
10. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il présente dans sa séquence primaire au moins un site de fixation du calcium.
11. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il fixe le calcium.
12. Composition caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.
13. Composition destinée à réguler les dysfonctionnements de la prolifération ou de la différenciation épidermique, normales ou pathologiques, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu cosmétiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.
14. Composition pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique.
16. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies.

17. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler les transglutaminases.

18. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque d s revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la transglutaminase 3.

19. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la formation de la couche cornée de l'épiderme.

20. Procédé de traitement cosmétique pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau du sujet à traiter une composition cosmétique telle que décrite dans les revendications 12 à 15.

21. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé codant pour le polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 11.

22. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2 suivante :

AATTCCCGGA	TCCCTGCGGC	TGCCTGCACT	CTGGACCACG	40
AGCTCTGAGA	GCAGCAGGTT	GAGGGCCGGT	GGGCAGCAGC	80
TCGGAGGCTC	CGCGAGGTGC	AGGAGACGCA	GGCATGGCCG	120
GTGAGCTGAC	TCCTGAGGAG	GAGGCCAGT	ACAAAAAGGC	160
TTTCTCCGCG	GTTGACACGG	ATGGAAACGG	CACCATCAAT	200
GCCCAGGAGC	TGGGCGCGGC	GCTGAAGGCC	ACGGGCAAGA	240
ACCTCTCGGA	GGCCCAGCTA	AGGAAACTCA	TCTCCGAGGT	280
TGACAGCGAC	GGCGACGGCG	AAATCAGCTT	CCAGGAGTTC	320
CTGACGGCGG	CAAGGAAGGC	CAGGGCCGGC	CTGGAGGACC	360
TGCAGGTCGC	CTTCCGCGCC	TTCGACCAGG	ATGGCGACGG	400
CCACATCACC	GTGGACGAGC	TCAGGCGGGC	CATGGCGGGG	440
CTGGGGCAGC	CGCTGCCGCA	GGAGGAGCTG	GACGCCATGA	480

TCCGCGAGGC	CGACGTGGAC	CAGGACGGGC	GGGTGAACTA	520
CGAGGAGTTC	GCGAGGATGC	TCGCCCAGGA	GTGAGGCTCC	560
CCGCCTGTGT	CCCCCTGGCT	GCGCTCTGAG	CCTTCAGGGC	600
CACCGCCCGC	TGCTGCTTTT	GTGCTGGGAC	TCTCCGGGGA	640
AACCTGGTCG	GTGGATGGGA	AACTGCCTCC	CCCTGGGAGG	680
AAGGCTTTGC	GCTCCGGGGC	CTGGATGCGG	CGCCCTCGGG	720
CCGCCTGCGA	GCCCCTCTCT	GCCTTCAGAC	CTTGGGCAGA	760
AGGAGGCCTC	CTTGGGCCTG	GTCCCCCTTT	GCCCTGCAGT	800
GGAATGAGGG	CCCCTTAACC	CCGCATTGAT	CTAAATAAAG	840
GACTGCCGAG	TTCCAAAA			858

23. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique telle décrite dans la revendication 22.

24. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins une séquence nucléotidique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23.

25. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un polypeptide ou un mélange de polypeptides.

26. Vecteur d'expression recombinant contenant tout ou partie de la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2.

27. Protéine recombinante correspondant à tout ou partie de la séquence SEQ ID NO : 1.

28. Protéine recombinante obtenue par expression d'un vecteur d'expression pGex-2T contenant tout ou partie de la séquence codante SEQ ID NO : 2.

29. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un acide ribonucléique.

30. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier toute molécule susceptible de se lier spécifiquement

audit polypeptide purifié ou auxdits fragments de protéolys purifi's ou audit peptide synthétique.

31. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier des antisérums ou des anticorps monoclonaux spécifiques.

32. Anticorps poly- ou monoclonal caractérisé par le fait qu'il reconnaît spécifiquement le polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 11.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>OA 99236 CG</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/01048</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>20/04/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>23/07/1999</b>
Déposant <b>L'OREAL et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

P R 00/01048

CIB 7 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17 A61K48/00

CIB 7 C12N C07K A61K

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, STRAND, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

Mata Vicente, T.

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WILKINSON, M. M. ET AL.: "Expression pattern of two related cystic fibrosis-associated calcium-binding proteins in normal and abnormal tissues." J. CELL SCI., vol. 91, Pt2, octobre 1988 (1988-10), pages 221-230, XP000907159  page 223, colonne 2, alinéa 3 -page 224, colonne 2, alinéa 2  page 229, colonne 1, alinéa 5</p> <p>---</p>	1-32
A	<p>EP 0 731 166 A (HITOMI JIRO ;TONEN CORP (JP)) 11 septembre 1996 (1996-09-11)  page 2, ligne 28 - ligne 42  page 9, ligne 44 - ligne 48  tableaux 1,2</p> <p>---</p>	1-32
A	<p>SCHAFER B W ET AL: "The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology" TIBS TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES, EN, ELSEVIER PUBLICATION, CAMBRIDGE, vol. 21, no. 4, 1 avril 1996 (1996-04-01), pages 134-140, XP004050923  ISSN: 0968-0004  tableau 1  page 139, colonne 1, alinéa 2</p> <p>---</p>	1-32
A	<p>POLANS A S ET AL: "A PHOTORECEPTOR CALCIUM BINDING PROTEIN IS RECOGNIZED BY AUTOANTIBODIES OBTAINED FROM PATIENTS WITH CANCER-ASSOCIATED RETINOPATHY" JOURNAL OF CELL BIOLOGY, US, NEW YORK, US, vol. 112, no. 5, 1 mars 1991 (1991-03-01), pages 981-989, XP000572591  ISSN: 0021-9525  page 982, colonne 1, alinéa 3</p> <p>---</p>	1-32
A	<p>US 5 763 220 A (GOLISURYA K ET AL) 9 juin 1998 (1998-06-09)  abrégé</p> <p>---</p>	1-32
A	<p>NAIK U P ET AL: "IDENTIFICATION OF A NOVEL CALCIUM-BINDING PROTEIN THAT INTERACTS WITH THE INTEGRIN ALPHAIIb CYTOPLASMIC DOMAIN" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, US, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, vol. 272, no. 8, 21 février 1997 (1997-02-21), pages 4651-4654, XP002056117  ISSN: 0021-9258  page 4653, colonne 2, alinéa 2</p> <p>---</p>	1-32
	---	

-/--



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PO R 00/01048

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>PETERSON, L.L. ET AL.: "Purification of Human Epidermal Calmodulin and Its Activation of Epidermal Transglutaminase" CLINICAL RESEARCH, vol. 30, no. 1, 1982, page A159 XP000946386 alinéa '0004!</p>	17,18
A	<p>PUSZKIN, E. G. ET AL.: "Catalytic Properties of a Calmodulin-regulated Transglutaminase from Human Platelet and Chicken Gizzard" J. BIOL. CHEM., vol. 260, no. 29, 15 décembre 1985 (1985-12-15), pages 16012-16020, XP002148604 page 16017, colonne 2, alinéa 3 page 16020, colonne 1, alinéa 3</p>	17,18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P R 00/01048

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2761363	A	02-10-1998	FR 2761362	02-10-1998
			AU 7337998	22-10-1998
			EP 0972042	19-01-2000
			WO 9844105	08-10-1998
-----				
US 6046315	A	04-04-2000	NONE	
-----				
EP 0731166	A	11-09-1996	JP 8238091	17-09-1996
			US 5976832	02-11-1999
-----				
US 5763220	A	09-06-1998	AU 5520398	03-07-1998
			EP 0946722	06-10-1999
			US 5935931	10-08-1999
			WO 9826068	18-06-1998
-----				

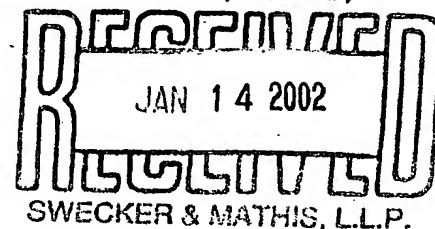
# L'ORÉAL

R E C H E R C H E

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA  
RECHERCHE ET DU DÉVELOPPEMENT

10/031403  
JC13 Rec'd PCT/PTO 18 JAN 2002

BURNS, DOANE,



Département Propriété Industrielle

**OFFICE EUROPEEN DES BREVETS**

Erhardtstraße 27  
D-80298 Munich 2  
ALLEMAGNE

**LETTRÉ RECOMMANDÉE**

Clichy, le 02 octobre 2001  
CG:CG:P0051343

---

**OA99236/CG : Demande internationale déposée sous le n° PCT/FR00/01048 et publiée  
sous le n° 01-07604**

---

**Réponse à la première opinion écrite de l'examen préliminaire international.**

---

Messieurs,

Par la présente nous répondons à la première opinion écrite émise en date du 17 juillet 2001 dans le cadre de la procédure de la demande en référence.

A cet égard nous soumettons en annexe un nouveau jeu de revendications.

Les modifications apportées aux revendications sont présentées dans le document joint en annexe montrant les éléments supprimés (barrés en bleu) ainsi que les éléments insérés (en rouge).

Ainsi modifiée, la demande pendante ne s'étend pas au-delà de la demande telle que déposée à l'origine. Particulièrement, la modification de la revendication 23 trouve son support à la page 11, lignes 5 et 6 de la demande telle que publiée.

Ainsi la demande pendante a pour objet un polypeptide répondant à la séquence ID N°1 ou un polynucléotide répondant à la séquence ID N°2, mais ne concerne plus les polypeptides ou polynucléotides comprenant une partie desdites séquences.

6, rue Bertrand Sinholle  
92585 Clichy Cedex FRANCE  
Tél. : (33) 01 47 56 70 00 - Fax : (33) 01 47 56 73 88

A propos de l'opinion écrite la demanderesse fait les commentaires suivants :

Point V de l'opinion :

1. nouveauté des revendications.

Document D1:

L'examineur considère que le document D1 détruit la nouveauté des revendications 21, 23-26 et 29.

Ce document décrit une séquence nucléotidique, un ADN complémentaire isolée à partir de cellules d'un cancer du poumon dont il est dit qu'elle est similaire à la calmoduline. Cette séquence est identique à 99,4% à la séquence SEQ ID N°2 sur un recouvrement de 505 paires de base.

En fait cette séquence n'est rien d'autre qu'un EST, isolé par hasard par STRAUSBERG qui hormis une similarité avec la calmoduline, n'a pu donner aucun renseignement sur les fonctions de l'éventuelle protéine pour laquelle cet ADN pourrait coder. En fait ce fragment d'ADN correspond à une partie du polynucléotide objet de la revendication 22 de la demande pendante. Ce dernier présente en particulier 341 nucléotides supplémentaires en partie 3'.

Ce document ne décrit aucun polypeptide. En conséquence de quoi ce document ne peut être considéré comme détruisant la nouveauté de la revendication 21 de la présente demande qui fait référence au polypeptide de la revendication 1.

La revendication 23 ne faisant maintenant référence qu'à des polypeptides contenant au moins la séquence nucléotidique de la revendication 22, c'est à dire des polynucléotides contenant au minimum la totalité de la séquence de la revendication 22, elle ne concerne plus d'éventuelle séquence nucléotidique contenant une partie de la séquence de la revendication 22. En conclusion de quoi la nouveauté de la revendication 23 n'est pas détruite par le document D1 qui décrit une séquence plus courte que celle de la revendication 22.

Le document D1 ne décrit pas des compositions, cosmétique ou pharmaceutique, pouvant contenir une séquence nucléotidique telle que celles décrites dans les revendications 22 ou 23. D1 ne détruit donc pas la nouveauté de la revendication 24.

De même D1 ne décrit pas d'éventuelles utilisations de la séquence qu'il décrit pour préparer un polypeptide ou un mélange de polypeptides. D1 ne détruit pas la nouveauté de la revendication 25.

D1 enseigne que la séquence nucléotidique qu'il décrit a été clonée dans un vecteur pT7T3D-Pac (Pharmacia). L'homme du métier sait qu'il s'agit d'un vecteur de clonage permettant le séquençage des fragments d'ADN qu'il contient et qu'il ne s'agit en aucun cas d'un vecteur d'expression. Un vecteur d'expression est un vecteur qui permet la traduction d'un ADN qu'il contient en protéine via un système approprié.

La nouveauté de la revendication 26 n'est pas détruite par le document D1

Concernant la nouveauté des revendications 6 à 21 et 23 à 32 au regard "des travaux publiés relatifs à la calmoduline". Outre qu'il est évident que les séquences ID N°1 et ID N°2 ne sont pas la calmoduline, comment la nouveauté des revendications 6 à 21 et 23 à 32 pourrait être détruite par des documents que non seulement l'examineur ne présente pas mais qui en plus ne pourrait pas concerner les séquences ID N°1 et ID N°2 puisqu'elles n'ont jamais été décrites.

En conclusion et contrairement à ce qu'affirme l'examinateur, aucun document ne peut être considéré comme détruisant la nouveauté des revendications 6 à 21 et 23 à 32. Ces revendications satisfont bien aux exigences de l'article 33.2 PCT.

## 2. Activité inventive :

L'examinateur considère que les revendications 1 à 5 et 22 sont dépourvues d'activité inventive au regard de D1.

L'examinateur écrit : *"la séquence de D1 étant disponible et sa similarité avec la calmoduline – particulièrement au niveau des sites de fixation du calcium – ayant été signalée, ...."*. Où l'examinateur a-t-il vu que la séquence de D1 présente des similarités avec les sites de fixation du calcium de la calmoduline ? Ceci n'est pas enseigné par D1.

D1 ne fait que signaler que la séquence qu'il décrit a des similarités avec la calmoduline. Il faut noter que D1 ne donne aucune précision sur le pourcentage de similarité de sa séquence avec la calmoduline. La seule indication d'existence de similarité, sans aucune indication du pourcentage, ne peut suffire à pousser l'homme du métier à se servir de cette séquence pour aller "à la pêche" d'autres séquences correspondant à des protéines fixant le calcium, surtout comme le dit l'examinateur "avec des chances raisonnables de succès".

Par ailleurs, contrairement à ce que sous-entend l'examinateur, les inventeurs, comme cela est expliqué dans la demande n'ont absolument pas suivi la démarche imaginée par lui.

De plus, la protéine objet de l'invention a été recherchée et isolée par les inventeurs dans des homogénats d'épiderme, c'est à dire à partir de peau. Comment auraient-ils pu imaginer réussir à isoler une nouvelle protéine à partir de peau à la simple lecture de D1 qui décrit un EST sorti de cellules cancéreuses de poulmon ? Les tissus pulmonaires et la peau n'ont rien de commun. D'ailleurs, comme cela est dit dans la demande, l'omniprésence des kératines dans l'homogénat de départ a sérieusement handicapé les inventeurs qui ont du mettre au point un protocole particulier pour éliminer les kératines de l'homogénat.

Enfin, la demanderesse soumet en annexe deux documents postérieurs à la demande de brevet en instance qui résument les travaux effectués par les inventeurs sur la CLSP.

Ces documents montrent que la CLSP est une protéine spécifique de l'épiderme contrairement à la calmoduline (Document "The Journal of Biochemistry", figure 4 A) qu'il s'agit d'un marqueur de différenciation tardif contrairement aux autres marqueurs (même document, figure 4B et 4C).

La figure 8 de ce même document montre que des protéines différentes reconnaissent et se fixent sur la CLSP et la calmoduline.

Le document "The Journal of Investigative Dermatology" montre dans sa figure 2 que la CLSP est exprimée uniquement dans les couches très supérieures de l'épiderme.

L'ensemble de ces résultats inattendus (l'existence de cette protéine nouvelle, uniquement dans l'épiderme, son expression dans les stades terminaux de la différenciation du kératinocyte, entre autres) ne pouvait en aucun cas être suggérer par le document D1 et encore moins comme voudrait le laisser croire l'examinateur par la connaissance de la calmoduline, surtout quand on voit les résultats des travaux comparatifs réalisés sur la CLSP et la calmoduline

(documents JBC et JID).

A la vue de ce qui vient d'être exposé, l'examineur doit reconnaître une activité inventive aux revendications 1 à 32 et reconnaître qu'elles satisfont aux exigences énoncées à l'article 33.3 PCT.

La demanderesse demande respectueusement à l'examineur de retirer son argumentation d'absence d'activité inventive de l'opinion qui n'a vraiment pas lieu d'être.

Au point VIII.1 de l'opinion, l'examineur émet des réserves sur le terme "partie". Ce terme a été retiré de la revendication 6. Pour les revendications 23, 27 et 28, la demanderesse ne comprend pas l'objection. Ce terme n'est pas si vague. Le lecteur comprend aisément que la demanderesse vise à protéger au travers de ces revendications soit des compositions, soit l'utilisation, soit encore un vecteur d'expression comprenant soit la totalité ("tout") soit un fragment (partie) quelle que soit sa taille de la séquence nucléotidique de la revendication 22.

La demanderesse ne comprend pas l'objection du point VIII. 3. L'homme du métier sait très bien, et c'est d'ailleurs expliqué dans la demande qu'il est connu que la séquence primaire en acides aminés d'un polypeptide détermine des sites spécifiquement reconnus par des protéases qui une fois la reconnaissance de ces sites effective vont, avec ou sans fixation audit polypeptide, induire son clivage par protéolyse. Dès lors pour l'homme du métier la revendication 9 n'a rien de mystérieux. Quand il considérera la séquence et une protéase particulière, il saura ce que sont les fragments de protéolyse induits par ladite protéase.

En conclusion la demande pendante satisfait à l'ensemble des critères figurant aux articles 33(2) PCT et 33(3) PCT, l'objet des revendications 1 à 32 étant nouveau au vu de l'état de la technique tel que défini dans le règlement d'exécution (règle 64(1)-(3) PCT) et impliquant une activité inventive telle que définie dans le règlement d'exécution (règle 65(1)(2) PCT).

La demande pendante répond donc aux exigences du traité de coopération en matière de brevets. La demanderesse demande respectueusement à l'examineur d'établir, dans le rapport d'examen préliminaire, qu'il en est ainsi.



Cédric GALUP  
Département Propriété Industrielle



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Einsender / Sender / Expéditeur :

(web.pdf,11/98)

L'OREAL  
C. GALUP / D.P.I.  
6, rue Bertrand Sincholle  
92585 CLICHY Cedex  
FRANCE

✉ D-80298 München  
☎ (+49-89) 2399-0  
Tx 523 656 epmu d  
Fax (+49-89) 23 99-44 65

✉ P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
☎ (+31-70) 340-2040  
Tx 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

✉ D-10958 Berlin  
☎ (+49-30) 25901-0  
Fax (+49-30) 25901-840

**Bestätigung über den  
Eingang nachgereichter  
Unterlagen für Patentan-  
meldungen/Patente beim  
Europäischen Patentamt**

Datum und Ort des Eingangs sind aus  
der Perforation dieser Eingangsbestäti-  
gung ersichtlich  
(M + Datum = Einreichungsort München;  
H + Datum = Einreichungsort Den Haag;  
Datum + B = Einreichungsort Berlin)

**Acknowledgement of  
receipt for subsequently  
filed items relating to  
patent applications/patents  
at the European Patent  
Office**

Date and place of receipt are shown by  
the perforation appearing on this receipt  
(M + date = Munich as place of receipt;  
H + date = The Hague as place of receipt;  
date + B = Berlin as place of receipt)

**Accusé de réception à  
l'Office européen des bre-  
vets de pièces produites  
postérieurement au dépôt  
d'une demande de brevet/  
à la délivrance d'un brev t  
européen**

La date et le lieu de réception sont indi-  
qués par la perforation du présent accusé  
de réception  
(M + date = pièces reçues à Munich;  
H + date = pièces reçues à La Haye;  
date + B = pièces reçues à Berlin)

**Eingereichte Unterlagen**

**Items filed**

**Pièces envoyées**

Anmeldungs- (und Direktions-*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N° de la demande (et de la direction*)/n° du brevet	Ihr Zeichen Your reference Votre référence	ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/FR00/01048	OA 99236 CG	Réponse à 1ère opinion écrite
2		de l'examen préliminaire int.
3		04.10.2001
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

\* falls bereits bekannt

\* if already known

\* si déjà connu

\*\* Der Eingang der angegebenen Unterlagen  
wird bestätigt.  
Enthält diese Spalte keine Eintragungen, so  
wird lediglich bestätigt, daß eine Sendung  
zu dem angegebenen Aktenzeichen einge-  
gangen ist.

\*\* The receipt of the items indicated is  
confirmed.  
If this column does not contain any entries,  
it is only confirmed that an item has been  
received for the indicated file.

\*\* La réception des pièces indiquées est  
confirmée.  
Faute de mention dans cette colonne, le  
présent accusé de réception se rapporte à  
une pièce quelconque envoyée sous la  
référence indiquée.

**RAPPORT D'EMISSION**

Nom : L OREAL

Numéro : 33 1 47567388

Date : 04-10-01 15:08

Date/Heure	4-10 15:06
Numéro composé	000498923994465 013=OEB MUNICH
Durée	2'00"
Mode	NORMAL
Pages	10
Résultat	Correct

**L'OREAL**  
R E C H E R C H E  
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA  
RECHERCHE ET DU DÉVELOPPEMENT

Département Propriété Industrielle

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS  
Erhardstraße 27  
D-80298 Munich 2  
ALLEMAGNE

LETTRÉ RECOMMANDÉE

Clichy, le 02 octobre 2001  
CG:CG:P0051343

OA9236/CG : Demande internationale déposée sous le n° PCT/FR00/01048 et publiée  
sous le n° 01-07604

Réponse à la première opinion écrite de l'examen préliminaire international.

Messieurs,

Par la présente nous répondons à la première opinion écrite émise en date du 17 juillet 2001 dans le cadre de la procédure de la demande en référence.

A cet égard nous soumettons en annexe un nouveau jeu de revendications.

Les modifications apportées aux revendications sont présentées dans le document joint en annexe montrant les éléments supprimés (barrés en bleu) ainsi que les éléments insérés (en rouge).

Ainsi modifiée, la demande pendante ne s'étend pas au-delà de la demande telle que déposée à l'origine. Particulièrement, la modification de la revendication 23 trouve son support à la page 11, lignes 5 et 6 de la demande telle que publiée.

Ainsi la demande pendante a pour objet un polypeptide répondant à la séquence ID N°1 ou un polynucléotide répondant à la séquence ID N°2, mais ne concerne plus les polypeptides ou polynucléotides comprenant une partie desdites séquences.

6, rue Bertrand Sincholle  
92585 Clichy Cedex FRANCE  
Tél. : (33) 01 47 56 70 00 - Fax : (33) 01 47 56 73 88

SIDOC SOCIAL : 14, RUE ROYALE 75008 PARIS - S.A. AU CAPITAL DE 136 212 432 EURO - 632 912 100 R.C.S. PARIS - NAF 245 C - PR 10 832 017 100



## REVENDICATIONS

1. Polypeptide naturel ou synthétique purifié, caractérisé par le fait qu'il répond à la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 1 :

Met	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Glu	10
Ala	Gln	Tyr	Lys	Lys	Ala	Phe	Ser	Ala	Val	20
Asp	Thr	Asp	Gly	Asn	Gly	Thr	Ile	Asn	Ala	30
Gln	Glu	Leu	Gly	Ala	Ala	Leu	Lys	Ala	Thr	40
Gly	Lys	Asn	Leu	Ser	Glu	Ala	Gln	Leu	Arg	50
Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Val	Asp	Ser	Asp	Gly	60
Asp	Gly	Glu	Ile	Ser	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	70
Thr	Ala	Ala	Arg	Lys	Ala	Arg	Ala	Gly	Leu	80
Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Ala	Phe	Arg	Ala	Phe	90
Asp	Gln	Asp	Gly	Asp	Gly	His	Ile	Thr	Val	100
Asp	Glu	Leu	Arg	Arg	Ala	Met	Ala	Gly	Leu	110
Gly	Gln	Pro	Leu	Pro	Gln	Glu	Glu	Leu	Asp	120
Ala	Met	Ile	Arg	Glu	Ala	Asp	Val	Asp	Gln	130
Asp	Gly	Arg	Val	Asn	Tyr	Glu	Glu	Phe	Ala	140
Arg	Met	Leu	Ala	Gln	Glu					146

2. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de mammifères.

3. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau de mammifères.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir de peau humaine.

5. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est purifié à partir d'épiderme humain.

6. Polypeptide naturel ou synthétique dont la séquence est en partie constituée par la séquence du polypeptide tel que décrit dans la revendication 1.

7. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un point isoélectrique théorique compris entre 1 et 6,

particulièrement entre 3 et 5.

8. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il a un poids moléculaire théorique compris entre 13 et 17 kilodaltons (kD), particulièrement entre 14 et 16 kilodaltons (kD).

9. Mélange de polypeptides issus de la protéolyse du polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 8.

10. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il présente dans sa séquence primaire au moins un site de fixation du calcium.

11. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il fixe le calcium.

12. Composition caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Composition destinée à réguler les dysfonctionnements de la prolifération ou de la différenciation épidermique, normales ou pathologiques, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu cosmétiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

14. Composition pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique.

16. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies.

17. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler les transglutaminases.

18. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la transglutaminase 3.

19. Utilisation d'au moins un polypeptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans une composition ou pour la préparation d'une composition, le polypeptide ou la composition étant destinés à réguler la formation de la couche cornée de l'épiderme.

20. Procédé de traitement cosmétique pour traiter les peaux sèches, l'hyperkératose, la parakératose, le psoriasis, les ichtyoses, les néoplasies, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau du sujet à traiter une composition cosmétique telle que décrite dans les revendications 12 à 15.

21. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé codant pour le polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 11.

22. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2 suivante :

AATCCCCGGA	TCCCTGCGGC	TGCCTGCACT	CTGGACCACG	40
AGCTCTGAGA	GCAGCAGGTT	GAGGGCCGGT	GGGCAGCAGC	80
TCGGAGGCTC	CGCGAGGTGC	AGGAGACGCA	GGCATGGCCG	120
GTGAGCTGAC	TCCTGAGGAG	GAGGCCCAGT	ACAAAAAGGC	160
TTTCTCCGCG	GTTGACACGG	ATGGAAACGG	CACCATCAAT	200
GCCCAGGAGC	TGGGCGCGGC	GCTGAAGGCC	ACGGGCAAGA	240
ACCTCTCGGA	GGCCCAGCTA	AGGAAACTCA	TCTCCGAGGT	280
TGACAGCGAC	GGCGACGGCG	AAATCAGCTT	CCAGGAGTTC	320
CTGACGGCGG	CAAGGAAGGC	CAGGGCCGGC	CTGGAGGACC	360
TGCAGGTCGC	CTTCCGCGCC	TTCGACCAGG	ATGGCGACGG	400
CCACATCACC	GTGGACGAGC	TCAGGCGGGC	CATGGCGGGG	440
CTGGGGCAGC	CGCTGCCGCA	GGAGGAGCTG	GACGCCATGA	480

TCCGCGAGGC	CGACGTGGAC	CAGGACGGGC	GGGTGAACTA	520
CGAGGAGTTC	GCGAGGATGC	TCGCCCAGGA	GTGAGGCTCC	560
CCGCCTGTGT	CCCCCTGGCT	GCGCTCTGAG	CCTTCAGGGC	600
CACCGCCCGC	TGCTGCTTTT	GTGCTGGGAC	TCTCCGGGGA	640
AACCTGGTCG	GTGGATGGGA	AACTGCCTCC	CCCTGGGAGG	680
AAGGCTTTGC	GCTCCGGGGC	CTGGATGCGG	CGCCCTCGGG	720
CCGCCTGCGA	GCCCCTCTCT	GCCTTCAGAC	CTTGGGCAGA	760
AGGAGGCCTC	CTTGGGCCTG	GTCCCCCTTT	GCCCTGCAGT	800
GGAATGAGGG	CCCCTTAACC	CCGCATTGAT	CTAAATAAAG	840
GA CTGCCGAG	TTCCAAAA			858

23. Fragment d'acide désoxyribonucléique isolé comprenant au moins la séquence nucléotidique telle décrite dans la revendication 22.

24. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins une séquence nucléotidique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23.

25. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un polypeptide ou un mélange de polypeptides.

26. Vecteur d'expression recombinant contenant tout ou partie de la séquence nucléotidique codante SEQ ID NO : 2.

27. Protéine recombinante correspondant à tout ou partie de la séquence SEQ ID NO : 1.

28. Protéine recombinante obtenue par expression d'un vecteur d'expression pGex-2T contenant tout ou partie de la séquence codante SEQ ID NO : 2.

29. Utilisation d'au moins une séquence d'acide désoxyribonucléique telle que décrite dans l'une quelconque des revendications 22 ou 23 pour préparer un acide ribonucléique.

30. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier toute molécule susceptible de se lier spécifiquement

audit polypeptide purifié ou auxdits fragments de protéolyse purifiés ou audit peptide synthétique.

31. Utilisation d'au moins un polypeptide isolé ou d'au moins l'un de ses fragments de protéolyse ou de tout peptide synthétique tel que décrit dans les revendications 1 à 11, pour préparer ou purifier des antisérums ou des anticorps monoclonaux spécifiques.

32. Anticorps poly- ou monoclonal caractérisé par le fait qu'il reconnaît spécifiquement le polypeptide tel que décrit dans les revendications 1 à 11.